重组细胞因子基因衍生蛋白注射液（CXSS1300013）申请上市技术审评报告

国家食品药品监督管理总局药品审评中心

2018 年 5 月

目录

批准日期：2018 年 4 月 12 日

批准文号：国药准字 S20180002

重组细胞因子基因衍生蛋白注射液（CXSS1300013）申请上市技术审评报告

一、基本信息

1.申请人信息

	名称	地址
生产企业	杰华生物技术（青岛）有限公司	山东省青岛市崂山区科苑纬三路 19 号

2.原料药及制剂基本情况

通用名	重组细胞因子基因衍生蛋白注射液
英文名	Recombinant Cytokine Gene Derived Protein Injection
化学名	**(不适用)**
化学结构	**(不适用)**
分子式/分子量	**(不适用)**
结构特征	□新化学实体 □已有化合物的成盐或酯等 ☑其他:
药理学分类	□新作用机制/靶点: ☑已有作用机制/靶点: □其他:

剂型及规格	注射液，10μg/1.0ml/瓶。
适应症/功能主治	用于治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎。
用法用量	肌肉注射，一次 10μg，一日 1 次。连用 12 周后改为隔日 1 次，一周 3 次，连用 24 周。
受理的注册分类	生物制品 1 类
完成的临床试验内容	☑Ⅰ期□Ⅱ期☑III期 其他:
临床试验的合规性	临床试验批件号：2009L05468（肿瘤适应症） 伦理审查批件：☑有□无 知情同意书：☑有□无
特殊审批	☑是 □否
优先审评	□是 ☑否

3.审评程序及审评与审核人员信息

（略）

4.审评经过

总局受理日期：2013 年 5 月 8 日

药审中心承办日期：2013 年 5 月 28 日

主要审评经过如下:

（1）药审中心于 2013 年 7 月 10 日收到申请人就本品治疗慢性乙肝新药证书申请的审评前沟通会议申请报告（收文号药审中心【2013】1376SB），2013 年 7 月 30 日召开了沟通会。会议建议召开专家咨询会对现有数据进行评价（详见会议纪要）。

（2）药审中心于2013年7月10日收到“重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室商请加快审评的函（收文号药审中心【2013】1373QT），中心同意纳入特殊审评程序。

（3）根据2013年8月26日药审中心文（内[2013]152号）“关于2013年9月药品审评咨询会议筹备情况的汇报（化药）”建议把本品加入9月审评咨询会。

（4）2013年8月30日召开专家咨询会前合审会（详见会议纪要）。

（5）2013年9月26日召开专家咨询会，参会专家包括药学、药代动力学、生物统计学和肝病临床共17位外请专家（详见会议纪要）。

（6）2013年10月28日召开专家会咨询会后临床专业审评会。2013年12月3日召开专家会咨询会后合审会。分别对品种进行了技术讨论，建议就相关管理问题请示领导及药化注册司（详见会议纪要）。

（7）申请人未获得慢性乙型肝炎适应症临床试验批件，现以这样的研究资料申请新药证书。对这样的研究资料进行审评是否符合法律、法规？就此问题，药审中心四次行文药化注册司请示。期间，中心内部之间亦有多次请示讨论（见关联邮件）。

2014年7月7日，药审中心向药化注册司请示能否依法对该品进行技术审评并出具审评报告（药审业发[2014]300号）。药化注册司在回复文中“建议中心依据药品注册管理办法相关规定，参照既往同类问题的处理原则，结合本品申报及审评实际情况，提出相关处理意见”。遵照药化注册司指示，药审中心进行了梳理，没有发现既往处理过同类情况。

2014年10月20日向药化注册司进行了报告（药审业发[2014]536），并再次请示“我中心能否进行技术审评并出具审评报告”。生物制品处2015年2月6日与药审中心临床二部进行沟通。

2015年3月10日药审中心第三次上报请示（药审业发[2015]131号）。2015年4月药审中心第四次上报请示（药审业发[2015]155）。

2015年4月10日，药审中心收到总局药化注册司《关于重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液相关问题的再次回复》（食药监药化管便函[2015]395号），“建议你中心继续完成技术审评工作，针对本品的安全有效性及质量可控性提出技术审评意见，做出审评结论和审批建议”。

(8)基于药化注册司批复，药审中心分别于2015年4月14日和2015年5月6日两次召开由生物制品药学部、药理毒理部和化药临床二部三个审评部门参加的合审会议，经讨论初步建议有条件批准新药证书并继续完善临床试验。同时会议建议根据《药品审评中心技术审评决策路径管理规范》和“三重一大”要求，召开中心层面的决策会议讨论本品的处理策略及最终处理建议。品种提交主任办公会进行讨论。

(9) 2015年5月7日召开中心主任办公会（见药审中心主任办公会会议纪要，2015年第八次）。会议指出，（一）按现行《药品注册管理办法》，本品如要批准新药证书，需先进行生产现场检查；而本品申请人尚未向总局确认其生产现场检查地址，以及本品生产现场检查所需的制检规程。（二）主审报告部门提出的处理建议是有条件批准新药证书，但此处理方式在现行《药品注册管理办法》中也没有具体的条款。会议议定，中心从技术审评的角度，提出技术结论和相关建议，明确存在的问题，并将有关情况及建议如实报告总局，供总局行政审批时参考。

根据主任办公会的结论，部门起草了“关于重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液(CXSS1300013/14)相关处理建议的紧急请示”，此后就本紧急请示报告2015 年 5 月 18 日、5 月 28 日与律师又进行了两次沟通，认为在审评报告中将相关情况及建议如实报告总局，不再单独行文请示药化注册司。

（10）本品经药审中心审评，技术审评结论为建议批准新药证书，于2015 年 6 月 10 日送药化注册司，2015 年 7 月 9 日由注册司退回。局退件意见为“本品综合意见中只提供了技术审评意见，缺少现场检查报告和样品检验结果，未完成“三合一”综合意见；此外，本品命名存在问题，尚未经国家药典委核定通用名称。现将本件退回，请你中心结合生产现场检查和样品检验结果完成审评工作及做出综合意见，并补充通用名核定的相关资料。”

（11）2016 年 10 月 20 日收到国家食品药品监督管理总局食品药品审查核验中心出具的《药物临床试验数据核查审核报告》，认为该品种不存在真实性问题，但存在规范性问题，建议我中心结合具体审评情况，评判对有效性、安全性指标的影响。我中心于 2016 年 11 月 29 日召开临床专业审评会，就本品临床试验数据核查结果中的问题进行了讨论。

(12) 2016 年 12 月 12 日暂停审评工作，就同时批准生产事宜咨询药化注册司。2017 年 3 月 16 日，根据总局会议纪要精神，重启本品审评，并与申请人进行沟通交流，讨论生产现场核查相关问题。

(13) 2017 年 4 月 27 日，依据总局局务会议纪要的要求，药审中心与申请人就后续工作召开沟通交流会，接受生产现场检查相关药学补充技术资料，并讨论上市后研究相关问题。

（14）2017 年 11 月生产现场检查工作完成，检查报告和抽样样品的质量复核报告于 2017 年 11 月 7 日到达中心，对本品进行生产现场检查后审评。结论为药学补充资料，2017 年 11 月 24 日发补。

（15）2017 年 12 月 6 日，申请人补充资料到达，对补充资料进行药学专业审评，并完成后续综合审评。

5. 其他

本品受理时药品名称为“重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液”，根据药典委对本品的通用名命名文件“国药典发【2017】560 号”文件，对于本品命名暂定为“重组细胞因子基因衍生蛋白注射液”。

二、核查与检验等情况

1.研制现场核查情况

山东省局 2013 年 5 月出具了《药品研制现场核查报告》，药学核查地点为北京杰华生物技术有限公司（北京经济技术开发区宏达北路 12 号），临床核查地点为佑安医院和中南大学湘雅医院，结论为通过。

2.样品检验情况

中检所等，结果符合规定。

3.申请人获得申报剂型的 GMP 证书情况

（不适用）

三、综合审评意见

1.适应症/功能主治

本品申请用于治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎。

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒引起的肝脏疾病，主要通过血液途径、母婴及性接触传播。受病毒因素和宿主因素影响，一部分人群感染 HBV 后将转为慢性感染状态。慢性乙型肝炎的临床表现多样，重者可出现食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、全身乏力和黄疸等。ALT 持续或反复异常，或者肝脏组织学持续或反复存在炎性病变，将导致病情逐步进展至肝硬化、肝功能失代偿，最终导致死亡。

据世界卫生组织报道，全球约20亿人曾感染过HBV，其中3.5亿人为慢性HBV感染者，每年约有60万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌。HBV感染呈世界性流行，但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。2006年全国乙型肝炎流行病学调查表明，我国1-59岁一般人群HBsAg携带率为7.2%，据此推算我国现有的慢性HBV感染者约9300万人，其中慢性乙型肝炎患者约2000万例，每年有约50万人死于终末期肝病。

目前已应用于临床的抗HBV治疗药物有两类。第一类为核苷（酸）类似物药物，主要有5种为拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦酯，其中恩替卡韦和替诺福韦酯起效快、抗病毒作用强、耐药发生率低，国内外临床治疗指南均推荐为首选药物。第二类为干扰素，包括普通干扰素和聚乙二醇化干扰素。干扰素治疗慢性乙型肝炎在相对确定的疗程内患者的病毒抑制率和HBeAg消失率或血清学转换率较高，停药后复发率较低。取得持续应答的患者可改善远期预后，减少肝硬化和肝细胞癌的发生率，提高生存率。聚乙二醇修饰的长效干扰素，一次有效剂量后可维持有效浓度48-72小时，每

周只需注射一次，疗程一年。干扰素和核苷(酸)类似物都是治疗慢性乙型肝炎的有效药物，两种治疗方法具有互补性，如果其中一种方法疗效不明显、甚至无效时改换成另一种治疗。

本品系从人外周血白细胞的mRNA获得12种人干扰素基因，利用DNA shuffling 技术构建杂交文库，经抗病毒、抗肿瘤细胞增殖活性筛选，获得高表达活性的重组菌株，再通过培养发酵和纯化，得到具有干扰素样活性的重组蛋白质。未在国内外上市。

2.药理毒理评价

本品非临床安全性试验中 rhIFN-α-2b 剂量与 Novaferon（本品）高剂量为等剂量设计，但本品高剂量、中剂量（出现动物死亡）表现出的毒性反应都比 rhIFN-α-2b 大，主要潜在毒性反应有肝、肾脏病变，骨髓增生抑制、睾丸病变、中和抗体的产生等。

本品在大鼠给药的 NOAEL 大于 400ug/kg，猴的耐受剂量为 12ug/kg。Novaferon 在猴体内易产生中和抗体，即使在 3μg/kg，由于中和抗体的产生，在给药 4 周均测不到血药浓度。而严重毒性反应出现在首次给药后的 2～3 周，并且死亡或濒死动物的抗体滴度较低。提示可能因为中和抗体的产生，中和了本品的毒性作用，其他动物才没有产生更明显的毒性或死亡。

结合本品干扰素的特点，动物试验中和抗体出现，现提供的安全性试验暂不需进一步要求；后续要求结合本品临床研究实际和针对专门目的再进行试验。对本品有效性、安全性建议结合已完成的临床试验情况，及抗体产生情况统筹考虑。

3.原料和/或制剂评价

（略）

4.支持上市申请的关键性临床数据及评价

本次申请提交了一项 I 期慢性乙型肝炎患者的随机、开放性临床研究报告，以及一项随机、双盲、阳性对照 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者的III期临床研究报告。

（1）临床药理学评价

慢性乙肝的Ⅰ期临床研究中进行了药效动力学试验。

试验的分组、给药方案为：（1）10μg单次给药的药效动力学（第1组）；（2）连续给药的药效动力学（第1、2或3组）。10μg连续给药组（第1组），每日一次给药共6周；10μg隔日连续给药组（第2组），给药至40天；20μg隔日连续给药组（第3组），10μg每日给药7天，然后20μg隔日给药至40天。第1组、第2组各完成7例受试者，未满足指导原则“8-12例”的统计学要求；同时第1组、第2组、第3组内，男女受试者比例不平衡，未进行性别差异分析。

2',5'-OAS 活性测定和抗药抗体检测的生物分析方法学确证及检测结果提交均不符合要求。应在后续研究中，参照 EMEA 在 2012 年颁布的《Guidance on bioanalytical method validation》进行。

本试验过程中无严重不良事件发生。三组不良事件的发生率分别为第 1 组 100.00%（8 例 44 例次）、第 2 组 83.33%（5 例 17 例次）、第 3 组 100.00%（10 例 82 例次）。仅 1 例受试者因疾病进展而导致脱落。第三组 10 例受试者中有 6 例因不良反应而剂量调整。说明本品的安全耐受性较差。

在研究者设定的的多个疗效评价指标中，大部分指标无好转，仅有以下少数指标出现好转且不明显。治疗结束时与基线相比血清 HBV DNA 水平下降≥2log10 的受试者比例分别为：第 1 组 1/7(14.29%)、第 2 组 0、第 3 组 3/10(30.00%)。治疗结束时 ALT 复常率分别为：第 1 组 1/7(14.29%)、第 2 组 2/6(33.33%)、第 3 组 2/10(20.00%)。治疗结束时仅 1 例受试者产生联合应答。三个连续给药组相比较，各时间点血清 2',5'-OAS 活性均无统计学显著性差异（P>0.05），10μg 与 20μg 给药组也未显示出量效关系。

抗药抗体检测结果发现，用药 4-6 周后三个组的抗药抗体阳性率达到高值（7/7、6/6、9/10）。

本品种前期仅在肿瘤患者中进行了不规范的I期临床研究。由于本次申请由原肿瘤适应症改为乙肝治疗，只进行了PD研究，未进行药代动力学研究，未进行PK/PD引导的剂量探索和给药方案研究。本研究的3个连续给药方案本身缺乏设计依据，本研究结果对后续临床试验给药方案的参考价值也很有限。

建议在乙肝患者中进行规范的临床药代研究和剂量递增的PK/PD研究，重新探索给药方案。

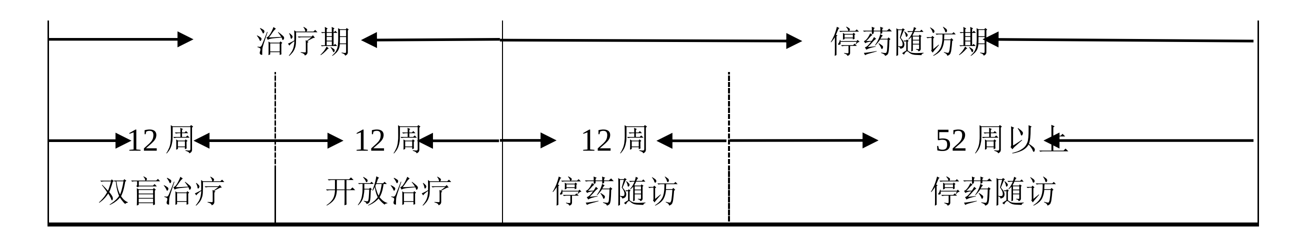
（2）有效性评价

提供了一项随机、双盲、阳性对照的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎Ⅲ期临床研究报告。

试验设计

研究设计为 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者中的随机、双盲、阳性对照、多中心临床研究；双盲治疗 12 周后受试者在未揭盲的情况下进入随访期。随访

期内受试者可自愿选择开放治疗 12 周，开放治疗结束后要进行至少 12 周的停药随访观察。另外，盲态研究结束后停药 52 周以上的随访数据也列入本研究报告。



给药剂量及方案：试验组：本品肌肉注射，第 1～12 周：10μg/次，1 次/日；第 13～24 周：10μg/次，每周 3 次（每次间隔至少 1 天）。对照组：重组人干扰素 α-2b 注射液，肌肉注射。第 1～12 周：300 万 IU/次，1 次/日。主要疗效指标为在治疗 12 周结束后 HBV DNA 转阴率（$<10^3$cps/mL）及血清 HBeAg 转阴率。共入组 360 例受试者（180：180）。

试验结果:

本品 24 周给药临床试验中，前 12 周为普通干扰素对照（试验组 166 例：对照药 167 例），后 12 周为终止普通干扰素对照的开放试验（原试验组 93 例及原对照组 119 例全部使用试验药）。主要疗效指标双盲治疗 12 周后试验组和对照组的血清 HBeAg 转阴率分别为 27.11%（45/166）和 16.17%（27/167），组间比较差异有统计学意义；双盲治疗 12 周后，试验组和对照组的 HBV DNA 血清转阴率分别 16.47%（28/170）和 12.21%（21/172），两组之间差异无统计学意义。共 93 例用药 24 周，119 例用药 12 周。由于用药 12 周后为开放试验，故开放治疗 12 周（原试验组 93 例：原对照组 119 例）、停药 12 周（原试验组 56 例：原对照组 70 例）及停药 52 周的有效性数据（原试验组 53 例：原对照组 56 例），评价意义不大。

（3）安全性评价

本试验随机化的受试者共有 360 例，所有受试者均使用了研究药物，并且获得了安全性评价数据，其中试验组 180 例，对照组 180 例。

不良事件:

本试验中，试验组、对照组的不良事件（AE）发生率分别为 97.22%（175 例，2618 例次）、98.33%（177 例，2713 例次），因不良事件而终止治疗的试验组 2 例（1.11%），对照组 1 例（0.56%）。研究中无严重不良事件报告。

开放治疗 12 周和停药随访 12 周时两组的不良事件发生率较低，停药随访 52 周以上时无不良事件记录，表明长期用药的安全性较好，停药后不良事件易消失。

不良反应:

不良反应发生率分别为：试验组 97.22%（175 例，2571 例次）、98.33%（177 例， 2663 例次）。试验组和对照组最常见的不良反应为发热（88.33%和 93.33%）、乏力（75.00%和 74.44%）、头痛（81.67%和 87.22%）、肌肉骨骼痛（72.78%和 68.33%）等干扰素使用后的常见症状（见统计报告表 8.3.5.5）。其次为恶心、食欲下降、呕吐等胃肠系统症状，试验组和对照组的发生率为 68.33%和 60.56%。（见统计报告表 8.3.5.5）。

检查:

研究过程中，血常规各项指标均有异常情况发生，主要表现为中性粒细胞和血小板计数的下降，发生率在试验组为 62.78%和 47.78%，对照组为 73.33%和 57.78%（见统计报告表 8.3.5.5），两组差异无显著性。异常程度多

为轻、中度，血液细胞学变化在试验组和对照组之间均无明显差异。另外，两组均有个例出现甲状腺功能指标的异常（T_3、T_4升高，TSH 下降），发生率在 0.56%-1.67%（见统计报告表 8.3.5.4），组间发生率相似。研究过程中未见血糖升高异常。

总之，两组不良反应种类及其发生率相似，不良反应严重程度均以轻、中度为主，无 SAE 发生，表明研究药物临床应用安全性好，与普通干扰素相似。

值得注意的是，转氨酶升高、胆红素升高在所有不良事件、重度不良事件、导致研究终止的不良事件中，试验组的发生率都高于对照组。

抗药抗体检测结果:

抗药抗体的阳性率、滴度和中和活性：检测结果发现，试验组的抗药抗体主要发生在双盲治疗 4 周后。至双盲治疗 12 周时，试验组与对照组的抗药抗体阳性率分别为 98.82%和 11.05%（见统计报告表 5.4.1.1），抗药抗体滴度在双盲治疗 8-12 周达到最高值。在随后的开放治疗 12 周和停药随访期间，抗体滴度呈明显下降趋势（见统计报告表 5.4.1.2）。体外检测抗药抗体对人干扰素直接抑制特定病毒的中和试验结果显示，抗药抗体可以中和重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白体外对受测病毒的抗病毒活性（见统计报告表 5.4.1.3）。但临床试验总结报告的分析认为，研究药物的抗药抗体产生对疗效影响不明显；抗药抗体的产生和滴度水平与血清 HBeAg 转阴无明显相关；抗药抗体产生对研究药物的安全性无明显影响。

（4）临床试验数据分析与评价

（不适用）

（5）风险分析与控制

1）临床试验数据显示：药物不良反应发生率较高（90%以上），但均为轻中度，可恢复。发生率、种类、严重程度等与普通干扰素相似。

2）最常见的不良反应为发热、乏力、头痛、肌肉骨骼痛等，为干扰素使用后的常见症状。建议对症处理。如发生中等程度至严重的不良反应，可考虑调整患者的用药剂量或对某些病例停止使用本品。

3）有中性粒细胞和血小板计数的下降报告，且转氨酶升高、胆红素升高在所有不良事件、重度不良事件、导致研究终止的不良事件中，试验组的发生率都高于对照组。建议在使用中严密监测相关指标，并禁用于严重的肝、肾或骨髓功能不正常者。

4）抗药抗体的阳性率较高，至双盲治疗 12 周时，试验组与对照组的抗药抗体阳性率分别为 98.82%和 11.05%。建议观察抗药抗体滴度及对长期疗效和安全性的影响。

5.评价过程中发现的主要问题及处理

（1）初步评价意见

经审评认为本品的临床试验中存在和需要讨论的问题:

1） 未进行规范的药代动力学试验。本次进行的慢性乙肝患者的 I 期临床研究中，只进行了药效学研究，未进行人体药代动力学研究、未进行药代/药效引导的剂量探索和给药方案研究、未对肿瘤患者 I 期药代临床研究中存在的问题进行进一步研究。

2） 关于评价干扰素治疗乙肝的主要疗效指标。由于普通干扰素上市时间较早，1986 年 FDA 即批准干扰素 α2a、干扰素 α2b 临床治疗慢性乙肝，因此以往的普通干扰素的研究中设计不够严谨、检测方法不够敏感、病例数

不多而且亚裔患者较少。近年的聚乙二醇化的和白蛋白融合的长效干扰素的临床研究比较规范，完善了以往普通干扰素临床研究的某些不足。同时，随着研究的发展和学科的进展，认为干扰素治疗慢性乙肝的“基本目标”是在相对确定的疗程内达到 HBVDNA 明显下降或抑制病毒，“满意目标”是实现 HBeAg 血清转换，“理想目标”是 HBsAg 消失。在上述长效干扰素的临床试验中多采用了 HBeAg 血清转换为主要疗效指标评价疗效。本品的临床试验中主要疗效指标为 HBeAg 转阴率和 HBV DNA 转阴率（$<10^3$cps/mL）。建议与临床专家讨论评价干扰素治疗慢性乙肝的合理的主要疗效指标。

3） 本试验入选标准中未对 HBeAb 有所要求，总结报告中未提供 HBeAb 基线情况数据。未说明计算次要疗效指标 HBeAg 血清转换时如有基线 HBeAb 阳性受试者如何处理？因为本试验的次要疗效指标 HBeAg 血清转换是指 HBeAg 消失同时 HBeAb 出现，另外本试验中还有 HBeAg 不为阳性的受试者入选，为使 HBeAg 血清转换的数据更加客观，故需讨论在入选标准中是否应对 HBeAb 的状况有所要求。

4） 关于统计分析数据集及疗效数据的计算。本研究方案中规定“根据意向治疗（Intent to treatment，ITT）原则，所有经筛选入组，至少接受过一次研究药物主要疗效评估的所有随机受试者将进入本试验的全分析集。FAS 是本次研究疗效评价的主要数据集，用于主要和次要疗效指标的分析。”，但总结报告中疗效分析的 FAS 集多处不一致。未说明主要疗效指标 HBeAg 转阴率和次要指标 HBeAg 血清学转换率各时间点的计算方法、数据集的定义。

5） 关于 LOCF。申请人说明在本试验后续观察中疗效的计算和分析中采用了 LOCF（数据结转）方法。鉴于慢性乙肝本身疾病的发展变化及对药物治疗反应的特点，因此需要与临床及统计专家讨论本试验中使用 LOCF 的合理性。

6） 停药随访 52 周合并用药。由于停药随访 52 周以上的合并用药两

组均有合并使用抗病毒药物（对照组 41.82%，试验组 48.15%），因此随访 52 周的试验组结果反应了本品和其他抗病毒药的共同效果，并非单纯本品的疗效。从数值上看出，合并使用抗病毒药的患者疗效指标均高于未合并用药者，因此合并用药者会拉高本品整体患者的最终疗效数据。报告中未说明合并使用抗病毒药的具体数据，包括药物种类、使用剂量、使用时间等。讨论随访 52 周试验组疗效数据是否真正反应本品的疗效？

7） 本试验是否能得出与普通干扰素治疗的比较性结果。目前普通干扰素治疗乙肝，需每周 3 次或隔日一次，皮下注射，一般疗程 6 个月，如有应答，为提高疗效亦可延长疗程至 1 年或更长。文献报道，重组 IFN α-2b 治疗 24 周或 48 周的 HBeAg 转阴率为 24.35%或 20.00-29.11%。聚乙二醇修饰的长效干扰素每周注射一次，疗程一年。随机对照临床试验结果显示，聚乙二醇干扰素 α-2a(Peg IFN α-2a)治疗(87%为亚洲人)48 周，停药随访 24 周时 HBeAg 血清学转换率为 32%，HBeAg 转阴率为 32%；停药随访 48 周时 HBeAg 血清学转换率可达 43% 。在本品的Ⅲ期试验中，试验药疗程最长为 24 周，前 12 周为随机双盲阳性对照，后 12 周为开放无对照，试验的主要疗效指标是截至用药 12 周的两组疗效比较，阳性对照普通干扰素疗程仅为 12 周，因此并未完全体现出普通干扰素规范全疗程治疗的效果，所以在 12 周时间点的比较结果对评价本品及对照药全疗程疗效的价值如何？讨论基于本次Ⅲ期临床试验是否可以得出本品与普通干扰素治疗慢性乙肝的疗效比较性结果？

8） 是否可以用本试验结果与普通干扰素、聚乙二醇干扰素的历史数据对比评价本品的疗效？

9） 临床批件中遗留问题“目前开展的长毒试验为 1 3 周毒性试验，申报单位需根据临床用药周期开展符合注册要求的长毒试验研究。”

因此，建议召开专家咨询会。

（2）专家咨询会意见

2013 年 9 月 26 日召开了专家咨询会，共有药学 2 人、临床药理学 3 人、生物统计学 2 人和肝病临床方面专家 10 人参会。参会专家对上述问题进行了讨论。

认为递交资料中存在的主要问题如下:

1） 药代研究: 申请人没有进行规范的药代动力学试验。目前的 PK、PK/PD 结果不够完善，现有药代研究的测试方法存在一定的局限性（如灵敏度不高及内源性物质的干扰），但仍不失为当前可选用的方法。在肿瘤病人 20、30、40ug 剂量下，PK 参数呈线性动力学，可表达本品基本药代特征。但目前 PK 的结果仅仅作为有限的参考作用。由于干扰素类药物的代谢在不同人群、不同病理状态差别不大，本品为蛋白类药物（类干扰素物质），主要在血清中变化、不经肝脏代谢，因此本品药代过程可能在肿瘤和乙肝患者之间差异不大，故基于现有肿瘤患者的药代研究结果可以外推至慢性乙肝患者，有一定参考意义，但是可能结果不太可靠。因此还需要进行进一步的 PK/PD 研究，由于检测方法的局限性给药 5ug 或 10ug 测不到完整的血浓度，如果在安全、可行的的情况下，建议进行 20ug 的 PK 研究，以作为肿瘤患者 20ug 剂量组的印证。有更详实的结果才能支持上市。

2） 缺乏完善的剂量探索过程，目前的给药方案可能不是最佳方案。

3） 完成的临床试验:

a. 研究人群：本试验选择 HBeAg 阳性慢性乙肝患者作为研究人群基本合理，但在入选标准中需要对 HBeAb 状况有所考虑，基线时排除低水平

HBeAg 阳性伴有 HBeAb 阳性患者，否则会对 HBeAg 血清转换的疗效评价有所影响。

b. 给药剂量/方案：本试验的给药剂量/方案缺乏前期的剂量探索结果支持。做为确证性试验，随机对照 12 周疗程不充分。

c. 对照药：由于有研究显示 PEG 干扰素疗效好于普通干扰素，因此干扰素类药物临床试验中最好首选 PEG 干扰素为阳性对照；由于本品并非长效机制的药物，因此对照药选择普通干扰素也可以接受。本试验中普通干扰素的给药方法为 300IU 皮下注射每天一次，12 周，与临床共识推荐的 500IU 隔天一次，6-12 个月的用法用量及疗程不一致，尚不能体现普通干扰素的充分疗效。做为确证性试验普通干扰素 12 周对照疗程也不充分。

d. 主要终点指标：目前认为，慢性乙肝治疗后 HBeAg 血清转换比 HBeAg 单独转阴更具有疗效意义，确证性临床试验的主要终点指标可首选 HBeAg 血清转换（或加 HBVDNA 载量变化等），HBeAg 单独转阴缺乏临床价值；另外，评价干扰素类药物的疗效需要看停药 24 周后的疗效评价结果。本试验随机对照的疗程较短，在短期探索试验中选择 HBeAg 转阴作为主要终点也可以接受，原因是在短期的治疗后 HBeAg 血清转换可能尚未发生，但是达不到确证疗效的目的。

e. 统计学评价：根据申请人定义的数据集和中心建议的数据集定义，本品用药 12 周时的主要疗效指标 HBeAg 转阴率高于本试验使用状态的普通干扰素对照组，具有统计学意义，优于对照组。关于缺失数据的处理，只要数据的填补不是有利于试验组的疗效和安全性评价，采用 LOCF 是可以的。meta 分析不能作为确证性试验的支持性证据。

f. 本品Ⅲ期临床试验 12 周后随访的结果对确证本品的疗效是无效数据。原因为 12 周后为开放、无对照试验，而且脱落病例较多。

g. 不可以用本试验结果与普通干扰素、聚乙二醇干扰素的历史数据对比评

价本品的疗效。

h. 综上，目前临床结果显示，本品用药 12 周时的 HBeAg 转阴率高于本试验使用状态的普通干扰素组，具有统计学意义，本品不良反应能控制、可逆、与普通干扰素相当。试验数据显示了 12 周给药较好的临床探索结果。但作为确证性临床试验，本试验设计还存在以下缺陷：未进行给药剂量给药方法的Ⅱ期临床探索，没有试验数据支持现给药方案，对照药用法用量及疗程不合理， 12 周随机对照疗程过短，12 周后非随机对照的随访数据对确证疗效参考价值不大，没有确证干扰素类药物疗效所需要的停药后疗效评价数据，长期用药的安全性数据不足，由于该药物是全新结构，是否存在长期使用后的隐患尚不清楚。目前的试验结果无法为患者制定科学合理的使用方法。由于存在以上问题，申请人还需继续进行临床研究，建议进行多中心、大样本、48 周或更长时间给药的临床研究，确证最佳剂量及疗程、进一步观察停药后 12 周及 24 周的持续应答率、评价长期用药的安全性。另外，本品每日一次的给药方法，不如现在临床常用的 PEG 干扰素每周给药一次方便。

4）伦理等问题：新药临床试验都需要经过管理机构审核后实施，本品乙肝适应症的临床试验未曾申报。针对临床方案、知情同意书与临床批件的不对应的问题，申请人对伦理审批过程中的考虑未能做出说明。研究中心的选择：本次临床试验机构均为湖南一省之内、湘雅系统内的医院，与一般意义的多中心临床试验的机构选择有所不同，申请人解释为是出于中心伦理委员会的考虑。

经过会议讨论，针对干扰素类药物治疗慢性乙肝的临床评价基本原则以及本品临床试验结果达成以下共识:

1）确证性临床试验的主要终点指标应首选 HBeAg 血清转换（或加上 HBVDNA 载量变化等），在短期探索试验中选择 HBeAg 转阴也可以接受。

2）确证干扰素类药物的疗效需要通过停药后 24 周的随访疗效结果评价。

3）阳性对照药应首选长效干扰素（如 PEG 化干扰素），根据本品特点选择普通干扰素也可以接受，但是普通干扰素应按照临床共识推荐的用法用量及疗程给药，否则不能说明普通干扰素的充分疗效。

4）本品Ⅲ期临床试验，12 周后随访的结果对确证本品的疗效是无效数据。原因为 12 周后为开放、无对照试验，而且脱落病例较多。

5）统计学分析结果显示，在使用本品和普通干扰素治疗 12 周时，本品组的 HBeAg 转阴率高于本试验使用状态的普通干扰素组，具有统计学意义。但本试验对照药普通干扰素的剂量及疗程不足，尚不能体现对照药普通干扰素的充分疗效。

6）作为确证性临床试验，本试验设计有缺陷，还需要继续进行临床研究。目前的试验结果无法为制定说明书的使用方法提供依据。

专家书面意见:

在所有专家达成上述一致的共识基础上，专家个人得出的书面结论不同，大部分专家建议批准但批准后还要继续进行临床研究，小部分专家不建议批准，认为需批准前进行临床研究。

（3）专家咨询会后专业审评意见

目前完成的 III 期临床试验为本品 24 周给药临床试验，其中共 93 例用药 24 周，119 例用药 12 周。试验的前 12 周为普通干扰素对照试验（试验组 166 例:对照药 167 例），后 12 周为终止普通干扰素对照的开放试验（原试验组 93 例及原对照组 119 例全部使用试验药），双盲治疗 12 周时试验组和对照组的血清 HBeAg 转阴率分别为 27.11%（45/166）和 16.17%（27/167），组间比较差异有统计学意义，试验组优于对照组；双盲治疗 12 周后，试验组和对照组的 HBV DNA 血清转阴率两组之间差异无统计学意义。由于用药 12 周后为开放试验，故开放治疗 12 周（原试验组 93 例：原对照组 119 例）、停药 12 周（原试验组 56 例：原对照组 70 例）及停药 52 周的数据（原试验组 53 例：原对照组 56 例），试验组和对照组比较评价意义不大。临床试验中两组不良事件种类及其发生率相似，不良反应严重程度均以轻、中度为主，无 SAE 发生，与常规干扰素相似。

在本品的III期临床试验中，对照药的使用方法和用药周期不合理，不符合说明书及治疗共识中的用法，没有数据说明对照组的疗效得到了充分的体现，因此未真正达到对照的目的。同时干扰素类药物疗效需要通过停药后 24 周的随访结果来评价确证。本试验中，停药后由于受到无对照、合并用药、脱落病例较多的影响，所以停药后随访的数据不能用于确证疗效。试验的主要疗效指标用于确证性临床试验也不合理。

从本次试验数据看到了本品初步疗效，可以继续研究探索；但由于临床试验设计的缺陷，12 周后的试验数据对于确证疗效没有意义，已经完成的临床试验结果不能最终确证本品的有效性、不能评价本品的长期安全性，因此申请人拟申请的 24 周给药及停药随访的远期疗效不能得到确证，试验结果也无法为制定说明书的使用方法提供依据。另外本品是用 12 种人 IFN-基因构

建杂交的全新药物，尚不完全清楚在人体作用的选择性，尤其是临床试验证明本品抗体的产生率极高，因此更应该关注本品远期的疗效及安全性。

（4）中心主任办公会讨论情况

2015 年 5 月 7 日召开了中心主任办公会(详见药审中心主任办公会议纪要，2015 年第八次)，审评部介绍了审评过程及部门上述审评意见，律师就本品的审评意见可能存在的法律问题进行了分析，会议指出（一）按现行《药品注册管理办法》，本品如要批准新药证书，需先进行生产现场检查；而本品申请人尚未向总局确认其生产现场检查地址以及本品生产现场检查所需的制检规程。(二）主审报告部提出的处理建议是有条件批准新药证书，但此处理方式在现行《药品注册管理办法》中也没有具体的条款规定。会议议定，中心从技术审评的角度提出技术结论和相关建议，明确存在问题，并将有关情况及建议如实报告总局，供总局行政审批参考。

根据主任办公会的结论，审评部门起草了“关于重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液(CXSS1300013/14)相关处理建议的紧急请示”，此后就本紧急请示报告与律师进行了两次沟通:

1）2015 年 5 月 18 日召开了“关于重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液(CXSS1300013/14)相关处理建议的紧急请示讨论会”，经讨论，本请示中涉及两个问题，内容基本可行，仅需部分文字修订以明确表达。在讨论过程中，针对本品的后续处理，有两种处理方式的考虑，第一种方式是结束本品在我中心的审评，将本请示内容与品种一并提交药化注册司，第二种方式是首先将本请示提交药化注册司，待司回复后再继续本品的审评。经反复讨论，更倾向于采用第二种方式。本品目前在综合岗位，鉴于本次会议无药学人员参

加，讨论认为，在后续审评中应由药学人员通过邮件的方式对相关内容予以确认。

2）2015 年 5 月 28 日召开了“关于重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液(CXSS1300013/14)相关处理建议的紧急请示再次讨论会”，认为鉴于本品背景复杂，为鼓励创新，依循以往批准新药证书时暂不进行生产现场检查的先例，经讨论建议本品暂不启动生产现场检查。本品按程序将技术意见提交总局，将有关情况及建议在报告中如实反映，供总局行政审批参考。

基于上述，从技术角度建议批准新药证书，但需要申请人继续进行扩大样本、更长疗程的临床试验。

结合本品四轮药学审评报告，药学专业建议申办人在后续完成的研究工作如下：1）建议后续继续完善纯度和氧化产物的方法学研究，并根据长期稳定性结果和对氧化产物的深入研究以及更多批次的研究数据合理提高标准。并在生产中遵守承诺：加强工艺过程控制，尽量避免产品暴露于有氧环境，减少氧化发生的几率和因素。在成品放行检测中研究并纳入纯度的质控。2）关于聚山梨酯 80，基于现有产品的检测值多数低于目标值，建议进一步研究改进聚山梨酯 80 的检测方法，并根据进一步的研究结果制定合理的限度标准。同时，继续关注 CFDA 关于辅料的有关管理和技术要求，聚山梨酯 80 的质控标准应不低于药典要求。3）请按照承诺继续完成本品的稳定性研究，并在考察中增加纯度等敏感指标。如有异常结果需及时上报 CDE。4）对于本品的通用名，请根据药典委建议开展后续研究等工作。

本品经药审中心审评，技术审评结论为建议批准新药证书，于 2015 年 6 月 10 日送注册司，2015 年 7 月 9 日由注册司退回 CDE。

局退件意见为“本品综合意见中只提供了技术审评意见，缺少现场检查报告和样品检验结果，未完成“三合一”综合意见；此外，本品命名存在问题，尚未经国家药典委核定通用名称。现将本件退回，请你中心结合生产现场检查和样品检验结果完成审评工作及做出综合意见，并补充通用名核定的相关资料。”

我中心针对局退件进行了多次讨论并咨询律师，认为根据局退件要求，以及《药品注册管理办法》第六十条“经审评符合规定的，国家食品药品监督管理局药品审评中心通知申请人申请生产现场检查，并告知国家食品药品监督管理局药品认证管理中心”和第六十一条“申请人应当自收到生产现场检查通知之日 6 个月内向国家食品药品监督管理局认证管理中心提出现场检查的申请。”的规定，建议直接通知申请人申请生产现场检查，并告知总局食品药品审核查验中心。

生产现场检查结果及评价见药学专业审评意见。

（5）临床试验数据核查后临床专业审评会

临床试验数据核查后临床专业审评会于 2016 年 11 月 29 日上午在中心第一视频会议室召开。与会人员对本品问题进行了深入讨论，对合规性和原审评结论的形成过程进行了回顾，重点为临床试验核查结果对有效性和安全性影响进行了讨论，并形成了基本共识:

1）关于申请本品用于慢性乙型肝炎适应症新药证书合规性问题

本品获准用于肿瘤适应症临床试验批件，在未获准用于肝炎适应症临床试验批件情况下，开展了适应症为慢性乙型肝炎适应症的临床试验，并利用获得的乙型肝炎适应症的临床试验数据用于申报新药证书。就申请人利用没

有获得慢性乙型肝炎适应症临床试验批件的资料申请新药证书进行审评是否符合法律、法规的问题，CDE 四次行文药化司请示。2015 年 4 月第四次上报请示（药审业发[2015]155），2015 年 4 月 10 日，CDE 收到总局药化司《关于重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液相关问题的再次回复》（食药监药化管便函[2015]395 号），"建议你中心继续完成技术审评工作，针对本品的安全有效性及质量可控性提出技术审评意见，做出审评结论和审批建议"。我中心根据总局指示，现遵照本品此前各专业审评会、专家咨询会、中心主任办公会等会议精神及总局批示意见仅就本品安全性、有效性进行技术审评。

2）关于临床试验核查前审评结论

申请人提交了 I 期慢性乙型肝炎的随机、开放性临床研究报告，以及随机、双盲、阳性对照的 360 例 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎Ⅲ期临床研究报告，用于申报新药证书申请。

Ⅲ期临床试验结果:

设计为 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者中的随机、双盲、阳性对照、多中心临床研究，双盲治疗 12 周后受试者在未揭盲的情况下进入随访期。随访期内受试者可自愿选择开放治疗 12 周，开放治疗结束后要进行至少 12 周的停药随访观察。另外，盲态研究结束后停药 52 周以上的随访数据也列入本研究报告。主要疗效指标为 HBeAg 转阴率和 HBV DNA 转阴率（$<10^3$cps/mL），次要疗效指标包括：治疗结束后 HBV DNA 拷贝数对数值下降水平；治疗结束后 HBV DNA 水平下降$\geq 2\ \log_{10}$的受试者比例；治疗结束后 HBV DNA 检测不到的受试者比例；治疗结束后血清 ALT 复常率；治疗结束后血清 HBeAg 下降水平和血清学转换率；治疗结束后血清 HBsAg 转阴率、下降水平和血清学

转换率；治疗结束后联合应答（HBV DNA 转阴，血清 HBeAg 转阴，血清 ALT 复常）。

主要疗效指标 HBeAg 转阴率：FAS 分析结果显示，双盲治疗 12 周时试验组和对照组的血清 HBeAg 转阴率分别为 27.11%（45/166）和 16.17%（27/167），组间比较有统计学差异，试验组优于对照组。进一步开放治疗 12 周，试验组的血清 HBeAg 转阴率达到 41.30%（38/92）；停药随访 12 周，试验组的血清 HBeAg 转阴率达到 48.15%（26/54）；停药随访 52 周以上，试验组血清 HBeAg 转阴率为 77.78% (42/54)。经 LOCF 数据结转分析后显示，双盲治疗 12 周、开放治疗 12 周、停药随访 12 周和停药随访 52 周以上时试验组血清 HBeAg 转阴率分别为 26.47%、28.65%、28.65%和 24.56%。PPS 结果和 FAS 趋势一致。

主要疗效指标 HBV DNA 转阴率：FAS 分析结果显示，双盲治疗 12 周后，试验组和对照组的 HBV DNA 血清转阴率分别 16.47%（28/170）和 12.21%（21/172），两组之间无显著差别。进一步开放治疗 12 周后，试验组的 HBV DNA 血清转阴率为 13.98%（13/93）；停药随访 12 周，试验组 HBV DNA 血清转阴率为 17.86%（10/56），停药随访 52 周以上，试验组 HBV DNA 血清转阴率为 55.56%（30/54）。PPS 结果类似于 FAS 结果。

次要疗效指标中，（1）ALT 复常率，FAS 分析结果显示，双盲治疗 12 周，试验组的血清 ALT 复常率高于对照组（分别为 27.06%和 20.93%）。试验组开放治疗 12 周、停药随访 12 周、停药随访 52 周以上受试者血清 ALT 复常率分别为 38.71%（36 例）、51.79%（29 例）、82.35%（42 例）。（2）HBeAg 血清学转换率，FAS 分析结果显示，双盲治疗 12 周，试验组 HBeAg 血清学转换率高于对照组（分别为 21.08%35 例和 13.77%23 例）。进一步开

放治疗 12 周、停药随访 12 周、停药随访 52 周以上试验组 HBeAg 血清学转换率分别为 29.67%（27 例）、29.63%（16 例）、50.94%（27 例），均显著高于双盲治疗 12 周时的 HBeAg 血清学转换率（21.08%，35 例）。（3）其他指标组间没有差别。PPS 结果类似于 FAS 结果。

综合评价情况:

专业审评会、综合审评会，以及专家咨询会重点基于本品Ⅲ期临床试验结果，就本品有效性和安全性进行讨论。

关于疗效评价指标设置问题，确证性临床试验的主要终点疗效指标应首选 HBeAg 血清转换（HBeAg 转阴、产生 HBeAb），确证干扰素类药物的疗效需要通过停药后 24 周的随访疗效结果评价，对照药普通干扰素应按照临床共识推荐的用法用量及疗程给药（至少 6 个月）。否则不能说明普通干扰素的充分疗效。本品临床试验指标采用 HBeAg 转阴率和 HBV DNA 转阴率两个指标，但是以转阴率为主要疗效指标来反映本品的确切疗效依据尚不充分，但是在短期探索性临床试验阶段，选择 HBeAg 转阴作为主要终点也可以接受，原因是在短期的治疗后 HBeAg 血清转换可能还未发生，尚达不到确证疗效的目的。

关于统计假设问题，本品在 III 期临床试验方案中选取 HBV DNA 病毒学应答和 HBeAg 转阴率两个指标作为主药疗效指标进行组间差异性检验，本品两个主要疗效指标，分析时选取 1/2 的 α 界值即双侧 0.025 较为适宜，本品有效性证据 HBeAg 转阴率在两组间差异 P=0.0145（小于 0.025），但目前组间差异性检验不是可以接受的统计学分析方法。根据申请人既定假设，12 周治疗后主要疗效指标中仅 HBeAg 转阴率一项指标在两组中存在统计学差异

（27.1% vs 16.1%，P=0.0145）。在专家咨询会上，统计专家认为，就该指标而言申报资料呈现的数据支持试验组优于对照组。

专家咨询会上多数专家评价意见认为：本品具有创新性，基于本次双盲12周的临床试验数据，本品3个月疗程的HBeAg转阴的疗效指标优于对照药干扰素，3个月疗程的安全性与普通干扰素安全性相似，就3个月的优于普通干扰素的优效结果能够说明本品治疗慢性乙肝的获益大于风险。现有试验结果可以支持本品新药证书，但需要继续进行扩大样本、一年或更长疗程的临床试验，验证、完善其有效性和疗程数据。

CDE根据专家会议形成的评价共识对本次完成的临床试验审评，认为本品3个月疗程的数据对于慢性乙肝治疗有初步疗效，用药3个月的安全性与普通干扰素相似。对照评价共识，本品试验的主要疗效指标、疗程、3个月疗程的停药随访时间均与共识不符，因此现有治疗还不能确证本品最终的有效性、不能评价本品的长期安全性，但是可以继续进行科学、规范设计的确证性临床试验。鉴于本共识对于今后开发的产品更具有适用性，因此对本品的评价意见建议主要采纳专家的评价意见。建议批准新药证书，后续继续开展相关临床试验以进一步提供数据（即有条件批准）。

本次会议再次进行了讨论，对本品原有临床专业技术审评结论予以认可。

3）关于临床试验核查结果对本品疗效和安全性影响

根据国家食品药品监督管理总局食品药品审查核验中心出具的药物临床试验数据核查审核报告认为本品种不存在真实性问题，但存在规范性问题，存在问题涉及伦理审查、合并用药漏报、不良反应漏报，违背方案入组、药品超温、及部分记录缺少等方面。

经讨论认为：（a）伦理审查方面存在问题不涉及药品安全性、有效性评价。（b）5例合并用药漏报事件，提供了其中2例详细报告，经对提供的合并用药漏报数据进行分析，认为不影响本品有效性评价。（c）6例 AE 漏报事件，其中3例审评人员判断可能与研究药物相关，其中1例为转氨酶升高为说明书明确的不良反应，另两例为注射部位疼痛、烧灼感，申请人应在说明书中补充完善。（d）涉及违背方案入组的病例纳入 FAS 集，未纳入 PPA 分析集，不认为影响本品安全性有效性评价。会议讨论结论：经讨论，认为临床试验核查结果基本不影响本品有效性和安全性评价。

综合上述因素，我中心建议批准本次申请，请申请人继续进行扩大样本、更长疗程的临床试验，进一步提供验证和完善其有效性和疗程等数据。

(6)沟通会提出上市后要求

2017 年 4 月 27 日，申请人与 CDE 召开了沟通交流会，会上收取了申请人药学相关书面资料，就上市后研究相关问题进行了讨论并达成一致。

双方一致认为，本品作为新药，需进行上市后临床研究，以进一步确证本品的有效性和安全性。研究中特别关注临床实际大规模使用时，本品抗体产生后对疗效和安全性是否产生影响。应在批准上市以后 5 年内进行总结报告并递交监管机构。如果更大规模临床试验结果不支持现有临床结论，可能导致撤销本品种批准文号。

四、三合一审评情况

1.生产现场检查情况

2017 年 8 月 17 日-20 日，8 月 30 日-9 月 1 日，审核查验中心委派四名检查员对本品进行了生产现场和 GMP 认证合并检查。对 3 批原液(Y170801/2/3)

和 3 批制剂(10ug:201708002/4/63)进行了生产过程动态检查和抽样。检查认为生产工艺过程、三批工艺验证的批记录、动态生产、抽查批次样品的生产情况与告知书中规程基本一致，未发现真实性、合法性和可行性问题。现场检查结论为“通过”。

2.抽样检验情况

中检院对抽样的三批原液和三批制剂按照审定规程检验，结果符合定。中检院未提出对审定规程的修订意见。

3.遗留问题的解决情况

国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心于2016年9月20日--9月26日组织对该品种申报的药物临床试验数据开展了现场核查。经审核，认为该品种：未发现真实性问题，但存在下列问题，建议CDE结合该品种的具体审评情况，评判对有效性和安全性指标的影响。核查问题总结及其对本品有效性及安全性影响的初步评价如下:

1.III期临床试验现场核查问题点及其对有效性及安全性的影响

（1）伦理审查方面

该部分不涉及技术性评价。

（2）临床试验记录方面

1） 合并用药的漏报：报告了5例合并用药漏报事件提供了其中2例详细报告，已提供的合并用药漏报问题不涉及药品有效性评价，其中1例漏报合并用药审评员认为可能为研究药物相关不良事件用药，该不良事件为说明书中的不良事件，对安全性评价影响不大。

2） 不良事件的漏报：审评认为涉及漏报的7例AE中3例可能与研究药物相关，其中1例为转氨酶升高，该不良事件为说明书标注不良事件，另2例为注射部位疼痛、烧灼感，试验组与对照组各1例，未在拟修订说明书中体现，建议补充。漏报不良事件无重大安全性问题，认为对安全性评价影响不大。

3） 违背方案入组：1例受试者发生方案违背：321号受试者筛选期AFP不符合入组标准，但入组给药。III期研究报告中显示，该病例纳入FAS集、SS集，未纳入PPS集。未纳入理由：甲胎蛋白结果为300.2 ng/mL，不符合入选标准。审评认为该病例未对安全性及有效性评价产生显著影响。

4） 药品储存冰箱超温：药品超温对于本品安全性、有效性评价的影响，建议召开合审会讨论。

5） 其他问题：缺少辅助用药布洛芬的发放，回收，使用记录，依据核查报告涉及该药的合并用药，不良事件未见漏报事件发生，审评员认为该事件未对有效性及安全性产生影响。

综上，结合国家食品药品监督管理总局食品药品审查核验中心出具的药物临床试验数据核查审核报告：认为本品不存在真实性问题，但存在规范性问题，对报告中提及的问题进行逐一讨论，认为此类问题不涉及本品有效性评价，对安全性评价影响不大，未见明显影响安全性评价的不可接受问题点，说明书未标注的不良事件漏报为注射部位疼痛、灼烧感，建议补充。

4.技术审评的总体评价

基于注册司 2015 年 4 月 10 日批示要求我中心“提出技术审评意见、做出审评结论和审批建议”。经过合审会议形成以下意见和建议：

（1）临床专业

1）本品为干扰素样物质、属于创新药，目前我国尚没有干扰素类药物治

疗乙肝的临床试验指南，在 2013 年 9 月 26 日本品专家咨询会上，形成了该类药物研发与评价的基本专家共识。考虑到本品为首个国内干扰素类的创新药，评价共识在临床试验后形成，故本共识对于今后开发的产品更具有适用性，因此对本品的评价意见建议主要采纳专家的评价意见。

共识主要内容如下：确证性临床试验的主要终点疗效指标应首选 HBeAg 血清转换；确证干扰素类药物的疗效需要通过停药后 24 周的随访疗效结果评价；对照药普通干扰素应按照临床共识推荐的用法用量及疗程给药（至少 6 个月）。否则不能说明普通干扰素的充分疗效。

2）专家咨询会上多数专家评价意见认为：本品具有创新性，基于本次双盲 12 周的临床试验数据，本品 3 个月疗程的 HBeAg 转阴的疗效指标优于对照药干扰素，3 个月疗程的安全性与普通干扰素安全性相似，就 3 个月的优于普通干扰素的优效结果能够说明本品治疗慢性乙肝的获益大于风险。现有试验结果可以支持本品新药证书，但需要继续进行扩大样本、一年或更长疗程的临床试验，验证、完善其有效性和疗程数据。

3）CDE 根据专家会议形成的评价共识对本次完成的临床试验审评，认为本品 3 个月疗程的数据对于慢性乙肝治疗有初步疗效，用药 3 个月的安全性与普通干扰素相似。对照评价共识，本品试验的主要疗效指标、疗程、3 个月疗程的停药随访时间均与共识不符，因此现有治疗还不能确证本品最终的有效性、不能评价本品的长期安全性，但是可以继续进行科学、规范设计的确证性临床试验。鉴于本共识对于今后开发的产品更具有适用性，因此对本品的评价意见建议主要采纳专家的评价意见。建议批准新药证书，后续继续开展相关临床试验以进一步提供数据（即有条件批准）。

4）既往在创新药审评中有过有条件批准的情形。如可利霉素片

（CXHS1000171）、丁苯酞注射液（CXHS0900035）、注射用重组人组织型纤溶酶原激活剂 TNK 突变体(rhTNK-tPA)（CXSS0900027-3）等，在上市前开展的临床试验，以初步的有效性和安全性数据批准新药证书或批准文号，获得新药证书或上市后开展大规模临床试验以进一步确证药物的有效性和观察安全性。

5）目前尚没有评价干扰素类药物治疗乙肝的指导原则，专家共识意见是在申请人完成临床试验后得出。

（2）药学专业

本品受理时药品名称为“重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液”，申请人电子提交了药典委对本品的通用名命名文件“国药典发【2017】560 号”文件，对于本品命名暂定为“重组细胞因子基因衍生蛋白注射液”并要求申请人进一步接洽 INN 命名和对本品的作用机制、结构研究、适应症探索等。

综合本品药学研究、现场检查及复核检验可有条件支持本品注册上市。

批件遗留问题:

建议后续继续完善纯度和氧化产物的方法学研究，并根据长期稳定性结果和对氧化产物的深入研究以及更多批次的研究数据合理提高标准。并在生产中遵守承诺：加强工艺过程控制，尽量避免产品暴露于有氧环境，减少氧化发生的几率和因素。在成品放行检测中研究并纳入纯度的质控。

关于聚山梨酯 80，基于现有产品的检测值多数低于目标值，建议进一步研究改进聚山梨酯 80 的检测方法，并根据进一步的研究结果制定合理的限度标准。同时，继续关注 CFDA 关于辅料的有关管理和技术要求，聚山梨酯 80 的质控标准应不低于药典要求。

应按照承诺继续完成本品的稳定性研究，并在考察中增加纯度等敏感指

标。如有异常结果需及时上报药品审评中心。

对于本品的通用名，根据药典委建议开展后续研究等工作。

（3）药理毒理专业

目前药理毒理方面不需进一步补充进行动物试验。

（4）总体考虑

1）目前临床试验3个月的安全有效性试验数据，本品3个月疗程的HBeAg转阴的疗效指标优于对照药干扰素，3个月疗程的安全性与普通干扰素安全性相似，就3个月的优于普通干扰素的优效结果能够说明本品治疗慢性乙肝的获益大于风险。

2）专家咨询会议建议批准新药证书，后续再开展相关临床试验以进一步提供数据。进行扩大样本、更长疗程的临床试验，验证、完善其有效性和疗程等数据。

3）考虑到本品为首个国内干扰素类的创新药，目前我国尚没有干扰素类药物治疗乙肝的临床试验指南，评价共识在临床试验后形成，故本共识对于今后开发的产品更具有适用性，因此对本品的评价意见建议主要采纳专家的评价意见。

4）既往有过创新药有条件批准新药证书或批准文号的情形。《药品注册管理办法》对附加条件的批准新药证书没有明确规定，国家局在处理类似情况创新性药物时，采用过这种有条件批准的方式，如已批准上市品种丁苯酞注射液（CXHS0900035）和注射用重组人组织型纤溶酶原激活剂TNK突变体（CXSS0900027）等。综合评定认为现有数据基本满足批准新药证书要求，

尚需申请人继续开展相关研究工作，以进一步支持本品有效性、安全性和质量可控性。

根据药化注册司《关于重组高效抗肿瘤抗病毒蛋白注射液相关问题的再次回复》（食药监药化管便函[2015]395号）批示，我中心已完成技术审评工作。本品技术审评、临床试验数据核查、生产现场检查，以及现场检查抽样检验，结果均为通过，建议批准新药证书。

另:

1）本品现以补充申请的形式申报药品生产文号（受理号 CXSB1700003）。审评结论为：批准生产，不需现场检查。

2）本次申报新药证书与上述申报生产的补充申请关联审评。

3）是否核发生产文号，请总局核定。

4）本品生产地址：山东青岛市崂山区科苑纬三路19号。

五、技术审评意见

1.技术结论

经过风险获益评估，支持本品用于治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎。

肌肉注射，一次 10μg，一日 1 次。连用 12 周后改为隔日 1 次，一周 3 次，连用 24 周。

2.上市后要求

原国家食品药品监督管理总局对申请人以肿瘤适应症临床批件进行慢性乙型病毒性肝炎适应症临床试验的违规行为进行了约谈和批评。

请申请人上市后继续完成以下研究工作:

（1）药学方面

建议后续继续完善纯度和氧化产物的方法学研究，并根据长期稳定性结果和对氧化产物的深入研究以及更多批次的研究数据合理提高标准。并在生产中遵守承诺：加强工艺过程控制，尽量避免产品暴露于有氧环境，减少氧化发生的几率和因素。在成品放行检测中研究并纳入纯度的质控。

关于聚山梨酯 80，基于现有产品的检测值多数低于目标值，建议进一步研究改进聚山梨酯 80 的检测方法，并根据进一步的研究结果制定合理的限度标准。同时，继续关注 CFDA 关于辅料的有关管理和技术要求，聚山梨酯 80 的质控标准应不低于药典要求。

请按照承诺继续完成本品的稳定性研究，并在考察中增加纯度等敏感指标。如有异常结果需及时上报 CDE。

对于本品的通用名，请根据药典委建议开展后续研究工作。

（2）临床方面

请继续进行扩大样本、更长疗程的临床试验，进一步提供验证和完善其有效性和疗程等数据。应在批准上市以后 5 年内进行总结报告并递交监管机构。如果更大规模临床试验结果不支持现有临床结论，可能导致撤销本品种批准文号。

3.上市后风险控制

本品存在以下安全性风险:

1）最常见的不良反应包括发热、乏力、头痛、肌肉骨骼痛等;

2）检查有有中性粒细胞和血小板计数的下降报告，且转氨酶升高、胆红素升高等发生率试验组都高于对照组。

3）抗药抗体的阳性率很高。

建议:

1） 完善说明书安全性信息;

2） 临床加强用药中的安全性监测;

3） 出现不良反应对症处理，如发生中等程度至严重的不良反应，可考虑调整患者的用药剂量或对某些病例停止使用本品;

4） 禁用于严重的肝、肾或骨髓功能不正常者;

5） 检测抗药抗体，并观察长期疗效和安全性。

4.提请注册司关注的相关问题

（不适用）